

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 2월 4일 (04.02.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/018024 A1

- (51) 국제특허분류:
C07H 15/20 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/007821
- (22) 국제출원일: 2015년 7월 27일 (27.07.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2014-0096039 2014년 7월 28일 (28.07.2014) KR
- (71) 출원인: 한미정밀화학주식회사 (HANMI FINE CHEMICAL CO., LTD.) [KR/KR]; 429-848 경기도 시흥시 경제로 59, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김기림 (KIM, Ki Lim); 137-797 서울시 서초구 신반포로 23길 41, 101-709, Seoul (KR). 박철현 (PARK, Chulhyun); 463-914 경기도 성남시 분당구 불정로 219, 110-604, Gyeonggi-do (KR). 이재현 (LEE, Jaehoon); 448-533 경기도 용인시 수지구 신봉2로 26, 115-1003, Gyeonggi-do (KR). 장영길 (CHANG, Youngkil); 448-937 경기도 용인시 수지구 성북1로 164번길 20, 107-804, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 제일특허법인 (FIRSTLAW P.C.); 137-739 서울시 서초구 마방로 60, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

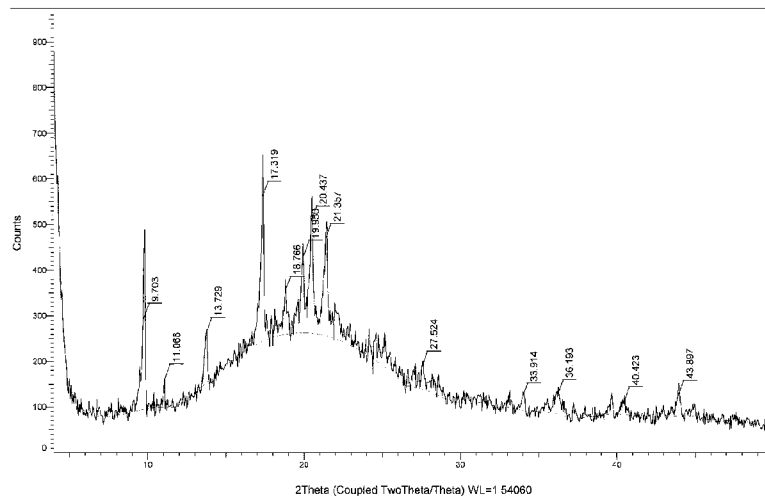
공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: CRYSTALLINE COMPOSITE COMPRISING DAPAGLIFLOZIN AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 발명의 명칭 : 다파글리프로진을 포함하는 결정질 복합체 및 이의 제조방법

Commander Sample ID (Coupled TwoTheta/Theta)



(57) Abstract: The present invention relates to a crystalline composite comprising dapagliflozin and a method for preparing the same. More specifically, the present invention provides a novel crystalline composite comprising dapagliflozin, which is an SGLT2 inhibitor, and a preparing method capable of economically preparing the novel crystalline composite at high purity.

(57) 요약서: 본 발명은 다파글리프로진을 포함하는 결정질 복합체 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 SGLT2 억제제인 다파글리프로진을 포함하는 신규 결정질 복합체 및 상기 신규 결정질 복합체를 경제적으로, 그리고 고순도로 제조할 수 있는 제조방법을 제공한다.

WO 2016/018024 A1

명세서

발명의 명칭: 다파글리프로진을 포함하는 결정질 복합체 및 이의 제조방법

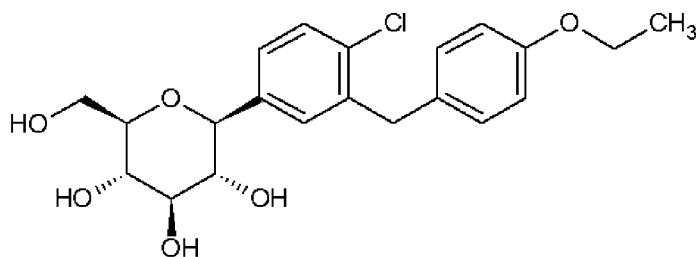
기술분야

- [1] 본 발명은 다파글리프로진을 포함하는 결정질 복합체 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 SGLT2 억제제인 다파글리프로진을 포함하는 신규 결정질 복합체 및 상기 신규 결정질 복합체를 경제적으로, 그리고 고순도로 제조할 수 있는 제조방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 당뇨병이란 인슐린의 분비에 문제가 있거나 인슐린의 기능에 문제가 있는, 또는 이 두 가지의 복합적인 문제로 오랜 기간 높은 혈당을 유지하게 되는 병을 말한다. 인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되는 호르몬으로 혈액 속에 있는 포도당 등의 영양소를 에너지로 바꿔주기 위해 포도당을 세포 내로 보내주는 일을 돕는다. 하지만, 인슐린의 작용이 부족하면 포도당이 근육이나 세포에 들어가지 못하고 혈액 중에 축적되어 고혈당이 초래되고, 소변에도 당이 나오게 된다. 이러한 고혈당이 오랫동안 지속되면 미세혈관에 여러 합병증을 유발하게 된다. 이러한 합병증으로 인해 하지 절단, 시력상실 등을 초래할 수 있다.
- [4] 전세계적으로 당뇨병은 성인 사망의 중요한 원인의 하나가 되고 있으며, 비만 인구의 증가에 따라 당뇨병환자의 수도 급격하게 늘어나고 있다.
- [5] 당뇨병 환자에서 SGLT2(Sodium-Glucose linked transporter 2)의 선택적 억제는 유의한 위장 부작용 없이 소변 중의 글루코스 배출을 증대시켜서 인슐린 민감성을 개선시키고 당뇨병 합병증의 발병을 지연시킴으로써 혈장 글루코스를 정상화시킬 수 있다.
- [6] 브리스톨-마이어스 스쿼프 컴퍼니의 미국특허 제 6,515,117 호는 하기 화학식 1의 화합물((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐]-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올; 다파글리프로진)을 개시하고 있다.
- [7] [화학식1]

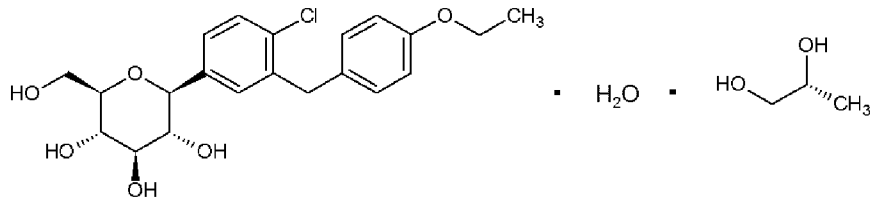


- [8] 상기 특허에서는 화학식 1의 물질을 제조하고 있지만, 오일 형태로 목적 화합물을 얻었으며, 여기에 클로로포름을 가한 후 진공 하에서 다시 처리하여

에틸아세테이트가 포함되어 있는 점성 있는 고체로 목적 화합물을 얻고 있다. 상기 제조방법으로 얻은 화학식 1의 화합물은 목적 화합물의 불순물을 제거할 수 없기 때문에 컬럼 등을 이용하여 정제를 수행해야 하며, 이는 산업적으로 적합한 방법이 아니다.

- [9] 또한, 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니의 미국특허 제 7,919,598 호는 하기 화학식 2의 화합물을 개시하고 있다.

- [10] [화학식2]



- [11] 상기 화학식 2의 화합물은 화학식 1의 화합물, (S)-프로필렌글리콜 및 물의 1:1:1 결정질 복합체이다. 상기 화학식 2의 화합물은 결정성이 좋지 않은 화학식 1의 화합물을 결정화하여 의약품 용도로 사용하기 편리하게 할 수 있으며 또한 화학식 1의 화합물의 정제에도 도움이 된다.
- [12] 하지만, 화학식 2의 화합물은 가격이 매우 비싼 (S)-프로필렌글리콜을 사용해야 하며, 이는 제조 단가를 높이는 결과를 초래한다. 이는 장기 복용을 해야 하는 당뇨병 환자들의 입장에서 보면 매우 불리하다.
- [13] 또한, 산도즈의 유럽특허 제 2,597,090 호는 화학식 1의 수화물이 개시하다. 화학식 1의 수화물은 물 중에서 글리콜, 글리세롤, 아라비톨, 자일리톨 등의 당 알코올들과 화학식 1의 화합물을 같이 교반하여 시드(seed)를 얻은 후, 이를 이용하여 물 중에서 수화물을 제조하는 방법을 개시하고 있다.
- [14] 하지만, 상기 유럽특허는 시드를 얻은 후 실제 결정을 얻기 위해 낮은 온도에서 3일 이상 교반해야 수화물을 얻을 수 있다고 기술하고 있으며, 수율이 언급되어 있지는 않지만 매우 낮을 것으로 예상된다. 이와 같은 이유로 인하여 다파글리프로진 신규 결정질 복합체에 대한 연구개발이 지속적으로 요구되고 있는 실정이다.

- [15]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

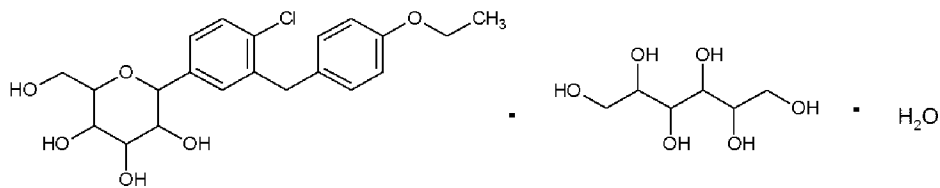
- [16] 따라서, 본 발명의 목적은 다파글리프로진을 포함하는 결정질 복합체를 제공하는 것이다.
- [17] 또한, 본 발명의 다른 목적은 낮은 생산원가로 불순물의 정제 효과가 우수한, 상기 다파글리프로진을 포함하는 결정질 복합체의 제조방법을 제공한다.

- [18]

과제 해결 수단

[19] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 3의 구조를 가지는 결정질 복합체를 제공한다:

[20] [화학식3]

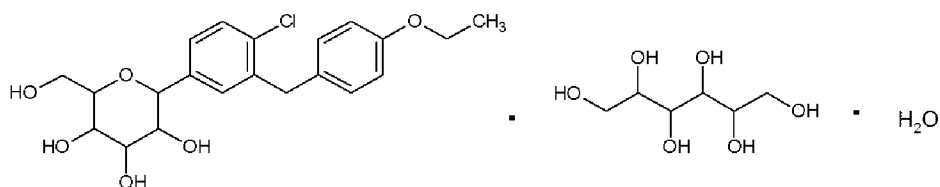


[21]

[22] 또한, 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 1) 마니톨(mannitol)과 용매를 혼합하여 마니톨 용액을 제조하는 단계; 2) 다파글리프로진(dapagliflozin)과 알코올을 혼합하여 알코올 용액을 제조하는 단계; 3) 상기 마니톨 용액과 상기 알코올 용액을 혼합하고 50 ~ 100 °C로 가열하는 단계; 및 4) 가열된 용액을 0 ~ 15 °C로 냉각하여 하기 화학식 3의 구조를 가지는 결정질 복합체를 수득하는 단계를 포함하는, 결정질 복합체의 제조방법을 제공한다:

[23] [화학식 3]

[24]



[25]

발명의 효과

[26] 본 발명의 다파글리프로진을 포함하는 결정질 복합체의 제조방법은 종래 (S)-프로필렌글리콜 다파글리프로진 복합체보다 저렴한 가격으로 복합체 제조가 가능하며, 별도의 정제과정 없이도 높은 순도의 결정질 복합체를 제조할 수 있다.

[27]

도면의 간단한 설명

[28] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 결정질 복합체의 X-선 회절 분광도를 나타낸 것이다.

[29] 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 결정질 복합체의 시차 주사 열량분석(DSC)을 수행한 결과이다.

[30] 도 3은 본 발명의 일실시예에 따른 결정질 복합체의 ¹H-NMR 측정 결과를 나타낸 것이다.

[31]

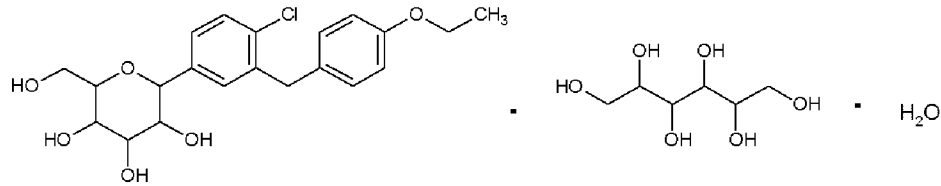
발명의 실시를 위한 최선의 형태

[32] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[33] 본 발명에 따른 결정질 복합체는 별도의 정제과정 없이도 높은 순도의 결과물을 수득함으로써 생산원가를 낮추기 위한 것으로서, 하기 화학식 3의 구조를 갖는다.

[34] [화학식 3]

[35]



[36]

[37] 상기 결정질 복합체는 X-선 회절 패턴에서 9.7, 17.3, 20.0, 20.4 및 $21.4 \pm 0.2^\circ$ 의 2θ 에서 특징적 피크를 포함할 수 있고, 바람직하게는 9.7, 11.1, 13.7, 17.3, 18.7, 20.0, 20.4, 21.4, 27.5, 33.9, 36.2, 40.4 및 $43.9 \pm 0.2^\circ$ 의 2θ 에서 특징적 피크를 포함할 수 있으며, 가장 바람직하게는 도 1에 도시된 분말 X 선 회절 패턴을 갖는 것일 수 있다.

[38] 상기 결정질 복합체는 도 2의 시차 주사 열량측정법(differential scanning calorimetry; DSC)에 의한 열분석도를 참조할 때, 약 163°C 에서 흡열 피크가 나타남을 확인할 수 있었다.

[39] 상기 결정질 복합체는 Karl-Fischer 법에 따라 측정된 수분 함량이 2 ~ 5%일 수 있으며, 바람직하게는 2.1 ~ 3.5%일 수 있다.

[40]

[41] 또한, 본 발명은 1) 마니톨과 용매를 혼합하여 마니톨 용액을 제조하는 단계; 2) 다파글리프로진과 알코올을 혼합하여 알코올 용액을 제조하는 단계; 3) 상기 마니톨 용액과 상기 알코올 용액을 혼합하고 $50 \sim 100^\circ\text{C}$ 로 가열하는 단계; 및 4) 가열된 용액을 $0 \sim 15^\circ\text{C}$ 로 냉각하여 상기 화학식 3의 구조를 가지는 결정질 복합체를 수득하는 단계를 포함하는, 결정질 복합체의 제조방법을 제공한다.

[42]

[43] 본 발명에 따른 결정질 복합체의 제조방법을 상세히 설명한다.

[44]

[45] 1단계: 마니톨 용액 제조

[46] 본 발명에 따른 제조방법의 1단계는 마니톨과 용매를 혼합하여 마니톨 용액을 제조하는 단계이다.

[47] 상기 마니톨은 의약, 식품 등에 광범위하게 사용되는 물질로서, 높은 안정성 및 저렴한 가격으로 장기간 복용해야 하는 당뇨병 치료제를 제조하는데 적합하다. 나아가, 마니톨은 삼투작용에 의해 부종을 낮추는데 사용되며, 따라서 이뇨작용을 촉진하는 물질이다. 이로 인해 마니톨은 SGLT-2 저해제로 사용되는 다파글리프로진의 작용에 도움을 줄 수 있을 것으로 판단된다.

[48] 상기 마니톨은 통상적으로 구매 및/또는 합성할 수 있는 것이라면 특별히

제한되지 않으나, 바람직하게는 D-마니톨, L-마니톨 및 D-L-마니톨로 이루어진 군 중 1종 이상을 포함할 수 있으며, 가장 바람직하게는 D-마니톨일 수 있다.

[49] 상기 용매는 마니톨을 용해시킬 수 있는 것이라면 특별히 제한되지 않으나, 바람직하게는 물일 수 있다.

[50] 상기 마니톨과 용매의 혼합비는 용매에 마니톨을 용해할 수 있는 양이라면 특별히 제한되지 않으나, 바람직하게는 마니톨과 용매를 1: 8 ~ 20 중량비 또는 1: 10 ~ 15 중량비로 혼합할 수 있다.

[51]

[52] 2단계: 알코올 용액의 제조

[53] 본 발명에 따른 제조방법의 2단계는 다과글리프로진과 알코올을 혼합하여 알코올 용액을 제조하는 단계이다.

[54] 상기 다과글리프로진은 상업적으로 입수 가능하며, 미국특허 제 6,515,117 호의 실시예의 G에 기재되어 있는 방법으로 제조할 수 있다.

[55] 상기 알코올은 다과글리프로진을 용해할 수 있는 것이라면 특별히 제한되지 않으나, 바람직하게는 C₁ ~ C₄의 알코올(저급 알코올) 중 1종 이상을 포함할 수 있으며, 가장 바람직하게는 에탄올일 수 있다.

[56] 상기 다과글리프로진과 알코올의 혼합비는 알코올에 다과글리프로진을 용해할 수 있는 함량이라면 특별히 제한하지 않으나, 바람직하게는 다과글리프로진과 알코올을 1: 3 ~ 8 또는 1: 6 ~ 7의 부피비로 혼합할 수 있다.

[57]

[58] 3단계: 가열 단계

[59] 본 발명에 따른 제조방법의 3단계는 상기 마니톨 용액과 상기 알코올 용액을 혼합하고 가열하는 단계이다.

[60] 상기 단계는 마니톨 용액에 포함되어 있는 마니톨과 알코올 용액에 포함되어 있는 다과글리프로진을 포함하는 결정질 복합체를 제조하기 위한 공정으로서, 상기 혼합액과 알코올 용액의 혼합비는 마니톨과 다과글로프로진을 1: 0.5 ~ 2 또는 1: 1.0 ~ 1.5 몰비로 혼합하는 것이 바람직하다.

[61] 상기 가열은 바람직하게는 50 ~ 100 °C 또는 70 ~ 90 °C에서 수행될 수 있다.

[62]

[63] 4단계: 결정질 복합체 수득

[64] 본 발명에 따른 4단계는 가열된 용액을 냉각시켜 상기 화학식 3의 구조를 가지는 결정질 복합체를 수득하는 단계이다.

[65] 상기 냉각은 바람직하게는 0°C ~ 15°C 또는 3°C ~ 12°C에서 수행될 수 있다.

[66] 또한, 본 발명의 일구현예에 따르면, 수득되는 결정질 복합체의 결정 속도 향상을 위해, 상기 냉각 이후 시딩(seeding) 및 추가 냉각하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 추가 냉각은 바람직하게는 0°C ~ 15°C 또는 3°C ~ 12°C에서 5 ~ 24시간 또는 7 ~ 15 시간 동안 수행될 수 있다.

[67]

[68] 상술한 바와 같은 본 발명의 제조방법은, 다과글리프로진 및 마니톨을 포함하는 결정질 복합체를 별도의 정제과정 없이 99.0% 이상의 고순도로 제조할 수 있는 장점이 있으며, 낮은 제조단가로 높은 순도의 결정질 복합체를 제조할 수 있는 장점이 있다.

[69]

발명의 실시를 위한 형태

[70] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[71]

[72] 실시예 1. 결정질 복합체의 제조

[73]

[74] D-마니톨 0.98g(5.4mmol)을 정제수 12ml에 녹인 마니톨 용액을 제조하였다. 한편, 무정형 다과글리프로진(순도: >94%, 미국특허 제 6,515,117 호 실시예 중 G에 기재되어 있는 방법으로 제조) 2g(4.9mmol)을 에탄올 13 ml에 용해시켜 알코올 용액을 수득하였다. 이후 상온에서 상기 마니톨 용액을 상기 알코올 용액에 첨가하여 혼합용액을 수득하였다. 상기 혼합용액을 80°C가 되도록 3시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 환류를 통해 수득한 용액을 2 시간 동안 10°C로 서서히 냉각한 후 상기 다과글리프로진을 용액 전체 중량 대비 4 중량%로 첨가하여 시딩(seeding)을 한 후 4°C에서 200 rpm으로 12 시간 동안 교반하며 추가 냉각하였다. 이후 부흐너 깔대기(Buchner funnel)와 55 mm 여과지로 여과하고 20 °C 및 질소 하에서 8 시간 동안 건조하여 결정질 복합체 1.3g(45%)을 얻었다.

[75]

[76] 실험예 1. 구조 분석

[77]

[78] 핵자기공명스펙트럼(NMR)(400MHz FT-NMR Spectrometer(Varian, 400-MR))을 사용하여 상기 실시예 1에서 수득한 결정질 복합체의 ¹H NMR 스펙트럼을 얻었으며, 그 결과를 하기 및 도 1에 나타내었다.

[79]

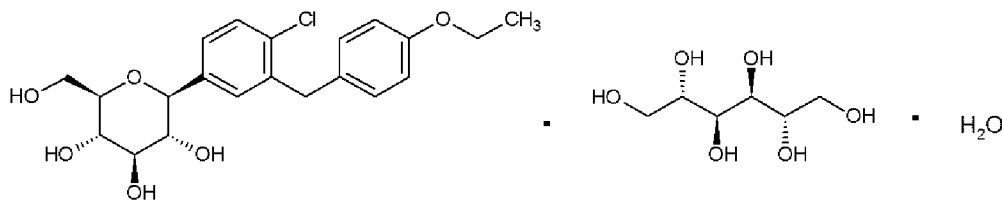
[80] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.37-7.35 (d, 1H), 7.32-7.31 (d, 1H), 7.24-7.21 (dd, 1H), 7.10-7.08 (d, 2H), 6.83-6.81 (d, 2H), 4.97-4.95 (dd, 2H), 4.84-4.83 (d, 1H), 4.48-4.44 (t, 1H), 4.42-4.40 (d, 1H), 4.34-4.31 (t, 1H), 4.14-4.12 (d, 1H), 4.02-3.92 (m, 5H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.56-3.52 (t, 1H), 3.46-3.35 (m, 3H), 3.28-3.07 (m, 4H), 1.31-1.27 (t, 3H)

[81]

[82] 상기 ¹H NMR 및 도 1의 결과를 통해, 실시예 1에서 수득한 결정질 복합체의

구조를 하기 화학식 4인 것을 확인할 수 있었다.

[83] [화학식4]



[84]

[85] 실험예 2. 결정질 복합체의 결정형 확인

[86]

[87] X선 회절분석 및 시차주사열량분석을 수행하여, 상기 실시예 1에서 수득한 결정질 복합체의 결정형을 확인하였다. 보다 상세하게, Diffraction Extensible Resource Descriptor(Bruker, USA)를 사용하여 X선 회절분석(XRD)을 수행하고, 시차주사열량계(Differential scanning calorimeter; METTLER TOLEDO, Swiss)를 사용하여 시차주사열량분석(DSC)을 수행하였다. X선 회절분석 결과는 도 1에, 시차주사열량분석 결과는 도 2에 나타내었다.

[88] X선 회절분석 결과, 본 발명의 일실시예에 따른 결정질 복합체는 9.7, 11.1, 13.7, 17.3, 18.7, 20.0, 20.4, 21.4, 27.5, 33.9, 36.2, 40.4 및 43.9 °의 2θ에서 특징적 피크를 나타냈다.

[89]

[90] 실험예 3. HPLC 분석

[91]

[92] 상기 실시예 1에서 수득한 결정질 복합체를 하기 표 1 및 표 2의 조건하에서 HPLC(high performance liquid chromatography) 분석을 수행하였다.

[93] [표1]

컬럼	Ascentis Express RP-Amide 4.6mm × 150mm(직경×높이), 2.7μm(Aldrich)
이동상	A : Formic acid 1mL/1000mL in H ₂ O B : Formic acid 1mL/1000mL in Acetonitrile(ACN)
시험 용액	Test specimen 5mg/10mL in 50% Acetonitrile(ACN)
컬럼 온도	25 °C
검출기 파장	UV, 220nm
주입량	3 μℓ
유속	0.7 mL/min
작동 시간	40 min

[94]

[95] [표2]

구매 시스템		
시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	75	25
0 ~ 25	35	65
25 ~ 26	30	70
26 ~ 29	30	70
29 ~ 35	75	25
35 ~ 40	75	25

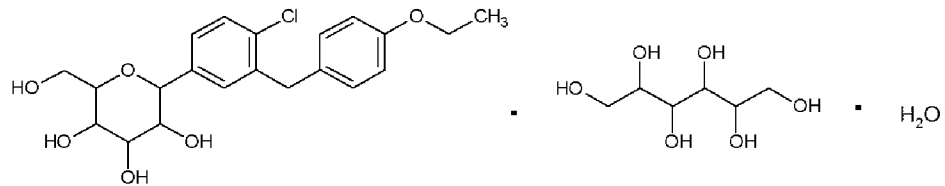
[96]

[97] 상술한 바와 같이, HPLC 분석을 수행한 결과, 실시예 1의 결정질 복합체는 순도가 99% 이상인 것을 확인할 수 있었다. 또한, 실시예 1의 결정질 복합체는 Karl-Fischer 법으로 측정한 수분 함량이 2.9%인 것을 확인할 수 있었다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 3의 구조를 가지는 다파글리프로진을 포함하는 결정질 복합체:

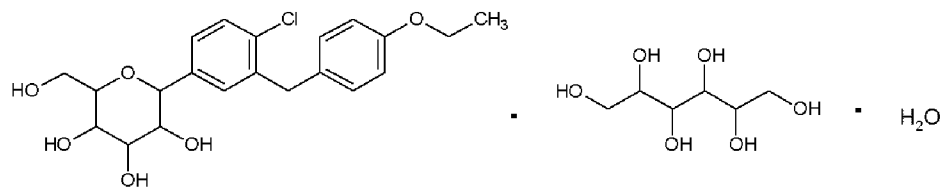
[화학식 3]



[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 결정질 복합체는 X-선 회절 패턴에서 9.7, 11.1, 13.7, 17.3, 18.7, 20.0, 20.4, 21.4, 27.5, 33.9, 36.2, 40.4 및 $43.9 \pm 0.2^\circ$ 의 2θ 에서 특징적 피크를 포함하는, 결정질 복합체.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 결정질 복합체는 Karl-Fischer 법에 따라 측정된 수분 함량이 2 ~ 5%인 것을 특징으로 하는, 결정질 복합체.

[청구항 4] 1) 마니톨(mannitol)과 용매를 혼합하여 마니톨 용액을 제조하는 단계;
2) 다파글리프로진(dapagliflozin)과 알코올을 혼합하여 알코올 용액을 제조하는 단계;
3) 상기 마니톨 용액과 상기 알코올 용액을 혼합하고 50 ~ 100 °C로 가열하는 단계; 및
4) 가열된 용액을 0 ~ 15 °C로 냉각하여 하기 화학식 3의 구조를 가지는 결정질 복합체를 수득하는 단계를 포함하는, 결정질 복합체의 제조방법:
[화학식 3]



[청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 용매는 물인, 결정질 복합체의 제조방법.

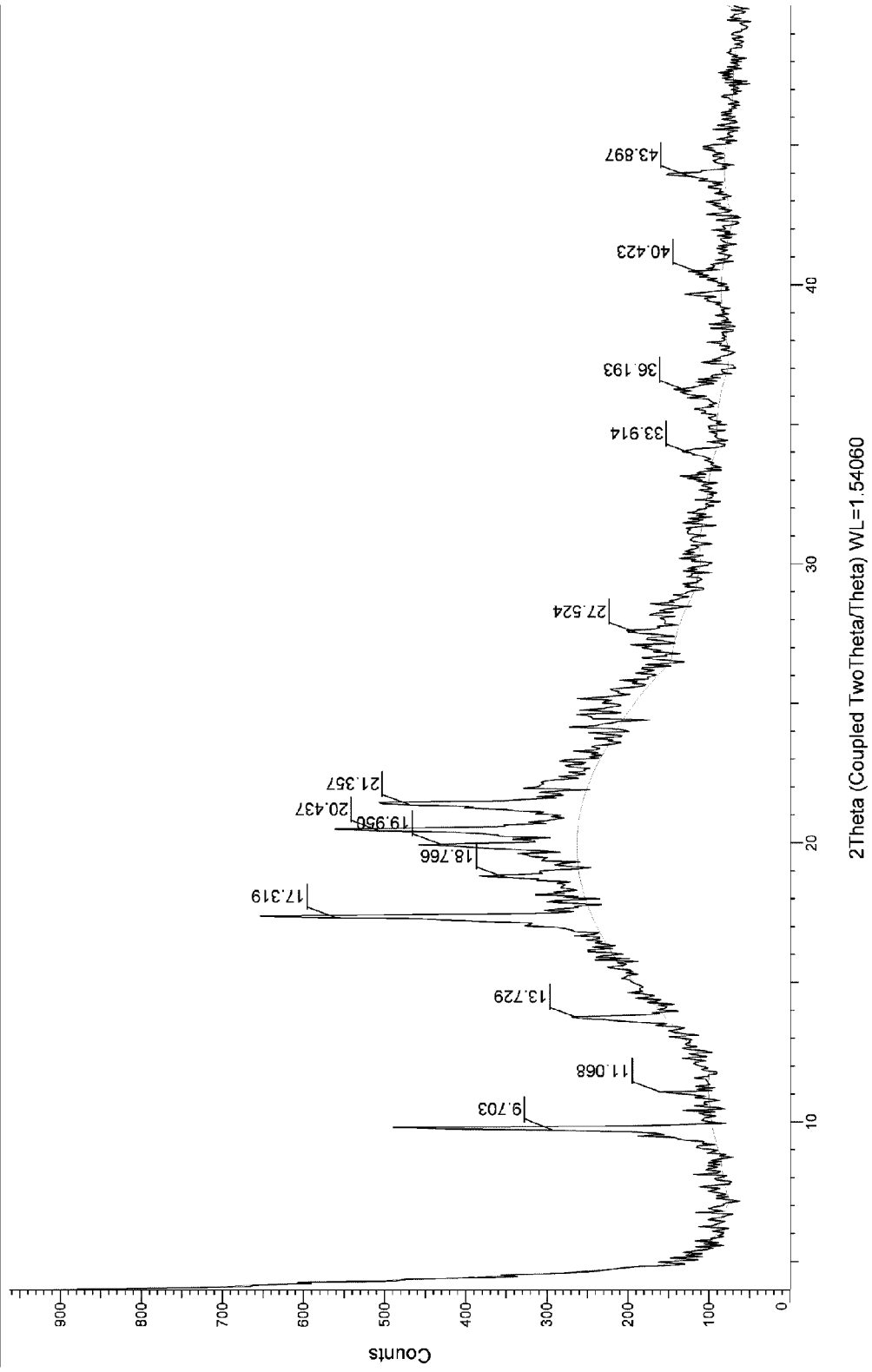
[청구항 6] 제4항에 있어서,
상기 알코올은 $C_1 \sim C_4$ 의 알코올 중 1종 이상을 포함하는, 결정질 복합체의 제조방법.

[청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 알코올은 에탄올인, 결정질 복합체의 제조방법.

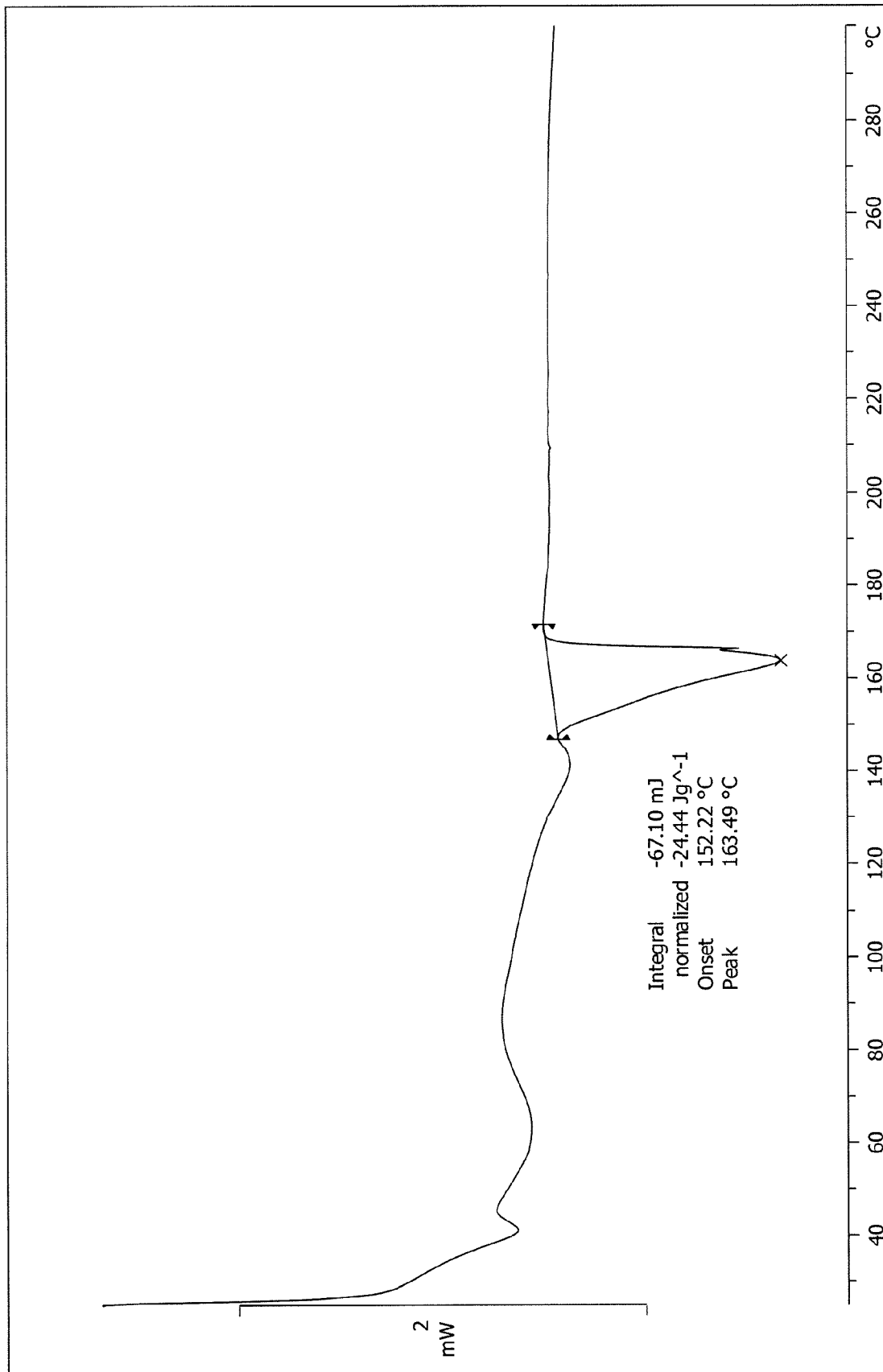
[청구항 8] 제4항에 있어서,
상기 마니톨과 다파글리프로진의 혼합비는 1: 0.5 ~ 2 몰비인, 결정질 복합체의 제조방법.

[15]

Commander Sample ID (Coupled TwoTheta/Theta)



[도2]



¹H NMR spectrum of compound 10a in CDCl₃. The spectrum shows peaks from 0 to 10 ppm. Key features include a broad peak at ~7.2 ppm (integration 0.93, 1.97), a multiplet at ~7.4 ppm (integration 0.42, 1.97), a multiplet at ~7.6 ppm (integration 0.93, 1.94), a multiplet at ~7.8 ppm (integration 2.11, 5.09), a multiplet at ~8.0 ppm (integration 1.00, 0.80, 1.03, 3.98), a multiplet at ~8.2 ppm (integration 2.11, 1.03, 5.09, 0.82, 3.75), a multiplet at ~8.4 ppm (integration 1.00, 0.80, 1.03, 3.98), a multiplet at ~8.6 ppm (integration 2.11, 1.03, 5.09, 0.82, 3.75), a multiplet at ~8.8 ppm (integration 1.00, 0.80, 1.03, 3.98), a multiplet at ~9.0 ppm (integration 2.11, 1.03, 5.09, 0.82, 3.75), a multiplet at ~9.2 ppm (integration 1.00, 0.80, 1.03, 3.98), a multiplet at ~9.4 ppm (integration 2.11, 1.03, 5.09, 0.82, 3.75), a multiplet at ~9.6 ppm (integration 1.00, 0.80, 1.03, 3.98), a multiplet at ~9.8 ppm (integration 2.11, 1.03, 5.09, 0.82, 3.75), a multiplet at ~10.0 ppm (integration 1.00, 0.80, 1.03, 3.98), a multiplet at ~10.2 ppm (integration 2.11, 1.03, 5.09, 0.82, 3.75), a multiplet at ~10.4 ppm (integration 1.00, 0.80, 1.03, 3.98), a multiplet at ~10.6 ppm (integration 2.11, 1.03, 5.09, 0.82, 3.75), a multiplet at ~10.8 ppm (integration 1.00, 0.80, 1.03, 3.98), a multiplet at ~11.0 ppm (integration 2.11, 1.03, 5.09, 0.82, 3.75).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/007821**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C07H 15/20(2006.01)i, A61K 31/70(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H 15/20; A61K 31/70; A61K 31/351; A61K 31/7034; A61K 9/20; C07D 409/10; C07D 309/10; A61P 3/00; A61P 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: dapagliflozin, crystalline composite, mannitol**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013-079501 A1 (SANDOZ AG.) 06 June 2013 See abstract; page 5, paragraph [0001]; page 9, paragraph [0006]; claims 1-2, 8 and 10-11.	1-3
Y		4-8
Y	US 2008-0287529 A1 (DESHPANDE, Prashant P. et al.) 20 November 2008 See abstract; example 2; paragraphs [0005], [0040] and [0073]; claims 5-7 and 17.	4-8
A	KR 10-2009-0023643 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 05 March 2009 See abstract; claims 1, 5 and 22-29.	1-8
A	KR 10-2009-0123964 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 02 December 2009 See abstract; claim 1.	1-8
A	US 2013-0237487 A1 (SCINOPHARM TAIWAN, LTD.) 12 September 2013 See abstract; claims 1 and 16-17.	1-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 OCTOBER 2015 (20.10.2015)

Date of mailing of the international search report

21 OCTOBER 2015 (21.10.2015)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/007821

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2013-079501 A1	06/06/2013	CN 103958491 A	30/07/2014
		EP 2597090 A1	29/05/2013
		EP 2785702 A1	08/10/2014
		US 2014-0323417 A1	30/10/2014
US 2008-0287529 A1	20/11/2008	CN 101754972 A	23/06/2010
		EP 2147008 A2	27/01/2010
		JP 2010-528023 A	19/08/2010
		WO 2008-144346 A2	27/11/2008
		WO 2008-144346 A3	22/01/2009
KR 10-2009-0023643 A	05/03/2009	AU 2007-265246 A1	03/01/2008
		CA 2653344 A1	03/01/2008
		CN 101479287 A	08/07/2009
		CN 101479287 B	27/03/2013
		CN 103145773 A	12/06/2013
		EP 2069374 A1	17/06/2009
		EP 2069374 B1	30/07/2014
		EP 2457918 A2	30/05/2012
		EP 2457918 A3	29/08/2012
		JP 05313889 B2	09/10/2013
		JP 05666651 B2	12/02/2015
		JP 2009-545525 A	24/12/2009
		JP 2013-209394 A	10/10/2013
		JP 2015-071636 A	16/04/2015
		TW 200811127 A	01/03/2008
		TW 201406743 A	16/02/2014
		TW 1421245 B	01/01/2014
		TW 1466876 B	01/01/2015
		US 2008-0004336 A1	03/01/2008
		US 2011-0172176 A1	14/07/2011
		US 7919598 B2	05/04/2011
		US 8501698 B2	06/08/2013
		WO 2008-002824 A1	03/01/2008
KR 10-2009-0123964 A	02/12/2009	AU 2008-228714 A1	25/09/2008
		CA 2681526 A1	25/09/2008
		CN 101686988 A	31/03/2010
		CN 101686988 B	11/12/2013
		CN 102743340 A	24/10/2012
		EP 2139494 A1	06/01/2010
		EP 2508188 A1	10/10/2012
		JP 05475636 B2	16/04/2014
		JP 2010-522244 A	01/07/2010
		JP 2014-111636 A	19/06/2014
		KR 10-1502292 B1	12/03/2015
		KR 10-1532188 B1	29/06/2015
		KR 10-2015-0038555 A	08/04/2015
		US 2008-0234366 A1	25/09/2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/007821

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2013-0237487 A1	12/09/2013	US 2011-0064801 A1	17/03/2011
		US 7851502 B2	14/12/2010
		US 8221786 B2	17/07/2012
		WO 2008-116179 A1	25/09/2008
		AU 2012-330818 A1	24/04/2014
		CA 2852000 A1	10/05/2013
		CN 103889429 A	25/06/2014
		EP 2773359 A2	10/09/2014
		IL 231946 D0	28/05/2014
		JP 2014-532639 A	08/12/2014
		KR 10-2014-0097258 A	06/08/2014
		TW 201328698 A	16/07/2013
		US 8999941 B2	07/04/2015
		WO 2013-064909 A2	10/05/2013
		WO 2013-064909 A3	22/08/2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07H 15/20(2006.01)i, A61K 31/70(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07H 15/20; A61K 31/70; A61K 31/351; A61K 31/7034; A61K 9/20; C07D 409/10; C07D 309/10; A61P 3/00; A61P 3/10

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 다파클리프로진, 결정질 복합체, 마니톨

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2013-079501 A1 (SANDOZ AG) 2013.06.06 요약; 페이지 5, 단락 1; 페이지 9, 단락 6; 청구항 1-2, 8 및 10-11 참조.	1-3
Y		4-8
Y	US 2008-0287529 A1 (DESHPANDE, PRASHANT P. 등) 2008.11.20 요약; Example 2; 단락 [0005], [0040] 및 [0073]; 청구항 5-7 및 17 참조.	4-8
A	KR 10-2009-0023643 A (브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니) 2009.03.05 요약; 청구항 1, 5 및 22-29 참조.	1-8
A	KR 10-2009-0123964 A (브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니) 2009.12.02 요약; 청구항 1 참조.	1-8
A	US 2013-0237487 A1 (SCINOPHARM TAIWAN, LTD.) 2013.09.12 요약; 청구항 1 및 16-17 참조.	1-8

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2015년 10월 20일 (20.10.2015)

국제조사보고서 발송일

2015년 10월 21일 (21.10.2015)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

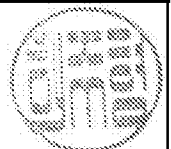
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

허주형

전화번호 +82-42-481-8150



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2013-079501 A1	2013/06/06	CN 103958491 A EP 2597090 A1 EP 2785702 A1 US 2014-0323417 A1	2014/07/30 2013/05/29 2014/10/08 2014/10/30
US 2008-0287529 A1	2008/11/20	CN 101754972 A EP 2147008 A2 JP 2010-528023 A WO 2008-144346 A2 WO 2008-144346 A3	2010/06/23 2010/01/27 2010/08/19 2008/11/27 2009/01/22
KR 10-2009-0023643 A	2009/03/05	AU 2007-265246 A1 CA 2653344 A1 CN 101479287 A CN 101479287 B CN 103145773 A EP 2069374 A1 EP 2069374 B1 EP 2457918 A2 EP 2457918 A3 JP 05313889 B2 JP 05666651 B2 JP 2009-545525 A JP 2013-209394 A JP 2015-071636 A TW 200811127 A TW 201406743 A TW 1421245 B TW 1466876 B US 2008-0004336 A1 US 2011-0172176 A1 US 7919598 B2 US 8501698 B2 WO 2008-002824 A1	2008/01/03 2008/01/03 2009/07/08 2013/03/27 2013/06/12 2009/06/17 2014/07/30 2012/05/30 2012/08/29 2013/10/09 2015/02/12 2009/12/24 2013/10/10 2015/04/16 2008/03/01 2014/02/16 2014/01/01 2015/01/01 2008/01/03 2011/07/14 2011/04/05 2013/08/06 2008/01/03
KR 10-2009-0123964 A	2009/12/02	AU 2008-228714 A1 CA 2681526 A1 CN 101686988 A CN 101686988 B CN 102743340 A EP 2139494 A1 EP 2508188 A1 JP 05475636 B2 JP 2010-522244 A JP 2014-111636 A KR 10-1502292 B1 KR 10-1532188 B1 KR 10-2015-0038555 A US 2008-0234366 A1	2008/09/25 2008/09/25 2010/03/31 2013/12/11 2012/10/24 2010/01/06 2012/10/10 2014/04/16 2010/07/01 2014/06/19 2015/03/12 2015/06/29 2015/04/08 2008/09/25

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2013-0237487 A1	2013/09/12	US 2011-0064801 A1	2011/03/17
		US 7851502 B2	2010/12/14
		US 8221786 B2	2012/07/17
		WO 2008-116179 A1	2008/09/25
		AU 2012-330818 A1	2014/04/24
		CA 2852000 A1	2013/05/10
		CN 103889429 A	2014/06/25
		EP 2773359 A2	2014/09/10
		IL 231946 D0	2014/05/28
		JP 2014-532639 A	2014/12/08
		KR 10-2014-0097258 A	2014/08/06
		TW 201328698 A	2013/07/16
		US 8999941 B2	2015/04/07
		WO 2013-064909 A2	2013/05/10
		WO 2013-064909 A3	2013/08/22